



**“EVALUCION AUDIOLOGICA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS
HEMATOLOGICAS EN LA INFANCIA”**

POR

DR. ALFONSO REYES ESCOBEDO

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE
CABEZAY CUELLO**

FEBRERO, 2018

"EVALUACIÓN AUDIOLÓGICA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EN LA INFANCIA"


Aprobación de la tesis:



Dr. José Luis Treviño González
Director de la tesis



Dr. Mario Jesús Jr. Villegas González
Coordinador de Enseñanza



Dr. Marco A. Méndez Sáenz
Coordinador de Investigación



Dr. José Luis Treviño González
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Molaes Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Esta tesis la dedico a todas las personas que estuvieron conmigo durante la trayectoria a mi residencia, antes que nada, quisiera dar las gracias a mis padres por el apoyo y la confianza que me han brindado siempre, a mis compañeros por ser un apoyo y un aliado en estos 4 años con los cuales compartí un sinnúmero de experiencias, siempre nos mantuvimos unidos y trabajamos como una familia. Además encontré en ellos grandes amigos que siempre recordaré. A mis maestros por estar disponibles para dar consejo y apoyo para sacar adelante a los pacientes. Al Dr. José Luis Treviño que estuvo al pendiente de nuestras necesidades y guiarnos en momentos difíciles.

También quiero agradecer a mis amigos, que estuvieron para escucharme en un sinnúmero de ocasiones brindando consuelo y alivio cuando era necesario.

Por último, quisiera hacer un agradecimiento especial a mis compañeros de generación, Francisco “Siggyberto” Escamilla y a Lucía “Luchiana” Cavazos, que se convirtieron prácticamente en hermanos para mí, tenemos recuerdos que llevaremos por siempre con nosotros y espero que en esta nueva etapa sigamos siendo un equipo.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I	página
RESUMEN	1
CAPÍTULO II	
INTRODUCCIÓN	¡Error! Marcador no definido.
CAPÍTULO III	
HIPOTESIS	¡Error! Marcador no definido.
CAPÍTULO IV	
OBJETIVOS	6
CAPÍTULO V	
MATERIAL Y METODOS	7
CAPÍTULO VI	
RESULTADOS	¡Error! Marcador no definido.
CAPÍTULO VII	
DISCUSION	¡Error! Marcador no definido.
CAPÍTULO VIII	
CONCLUSION	21
CAPÍTULO IX	
9. ANEXOS	22
9.1 Cuestionario y Exploracion	22

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFIA	¡Error! Marcador no definido.
--------------------	-------------------------------

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO	26
------------------------------	----

CAPITULO I

RESUMEN

ANTECEDENTES. Las neoplasias hematológicas son la enfermedad maligna más frecuente en pacientes pediátricos. En las últimas décadas la tasa de supervivencia ha aumentado drásticamente, sin embargo hay secuelas a largo plazo que han sido poco estudiadas. La hipoacusia en estos pacientes ha sido descrita en algunos reportes sin embargo no ha sido investigada a profundidad.

OBJETIVO. Evaluar la audición en pacientes con antecedentes de neoplasia hematológica durante la infancia que actualmente se encuentra en vigilancia.

MATERIALES Y MÉTODOS. Se reclutaron pacientes con antecedentes de neoplasia hematológica durante la infancia, se citaron para exploración clínica y realizar estudios audiológicos: audiometría tonal, timpanograma reflejo estapedial y emisiones otoacústicas. Se identificaron los distintos factores de riesgo hematológico (hiperleucositos, trombocitopenia grave, infiltración a SNC y riesgo alto o habitual) se analizaron dichos estudios para establecer nivel y calidad auditiva.

RESULTADOS. Un total de 30 pacientes fueron reclutados para el estudio (6.0 oídos), 18 (58.1%) eran femeninos y 12 (41.9%) masculinos. La mediana de edad al momento de la evaluación fue de 11(5-20) años. Ningún paciente presento anormalidades en la exploración física, solo un paciente refirió hipoacusia al interrogatorio. De los estudios audiométrica se encontraron los siguientes resultados: la media global de PTA (1000-4000Hz) fue el 11.6 dB para el oído derecho y 11.1dB para el oído izquierdo. Todos los pacientes presentaron resultados audiometricos dentro del parámetro normal.

CONSLUCIONES. La incidencia de hipoacusia en nuestra población estudiada fue inexistente, sin embargo realizar un estudio prospectivo comparativo de niveles auditivos pre y postratamiento sería importante para ver si existen cambios a corto plazo que se recuperan posteriormente.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias hematológicas son el cáncer más frecuente en la población pediátrica, comprendiendo aproximadamente el 30% de las enfermedades malignas en esta etapa de la vida, siendo la leucemia linfoblástica aguda (LLA) la más frecuente (1). Cada año se diagnostican entre 2500 y 3500 casos nuevos de LLA infantil en los Estados Unidos, con una incidencia de 2.8 casos por cada 100,000 habitantes (2, 3).

El pronóstico de los niños afectados por estas enfermedades ha mejorado dramáticamente a partir de los años 80's, teniendo el día de hoy una sobrevida a 5 años mayor al 85% (4-6). Por lo tanto, es importante tomar en cuenta las secuelas que pudieran afectar la calidad de vida y pensar en medidas preventivas y tratamiento oportuno.

La audición en estos niños es un tema que el día de hoy permanece en penumbra, existen pocos estudios que evalúan la audición en estos pacientes. Existen reportes de casos de pacientes que han relacionado la hipoacusia súbita con neoplasias hematológicas, relacionado sobre todo con hiperleucocitosis, infiltración leucémica y hemorragia (7-8). La leucostasis es la etiología más estudiada, causando un síndrome de hiperviscosidad que conlleva a la oclusión de la arteria laberíntica que irriga la cóclea y el vestíbulo (9-13). La mayoría de estos estudios han sido realizados en muestras cadavéricas (reportes histopatológicos de huesos temporales), que reportan distintos patrones de daño al hueso temporal, por ejemplo infiltración por células leucémicas en el ápex petroso, la cóclea y la mastoides (13-15). En 1973 se realizó un estudio de 45

huesos temporales de pacientes que fallecieron a causa de malignidades hematológicas y más de una tercera parte presentó alteraciones histológicas en el hueso temporal, se sugirió por primera vez incluir la valoración auditiva en estos pacientes (13).

La edad de mayor incidencia de LLA es entre los 2 y los 5 años (16-19), por lo que sería complicado para un paciente referir alguna pérdida auditiva, sobre todo si sólo es un oído el afectado o la pérdida no es muy grave; sin embargo esto puede afectar su desarrollo del lenguaje, desempeño escolar y habilidad social.

La detección del déficit auditivo de manera temprana permite llevar a cabo un plan de rehabilitación auditiva para el paciente dependiendo del grado de afectación. El utilizar una prótesis auditiva permite la localización auditiva, mejora la calidad de vida y permite mejor desarrollo en etapas tempranas de la vida (20-23).

En este estudio se realizará una evaluación auditiva a los pacientes pediátricos con enfermedades malignas hematológicas con emisiones otoacústicas (EOA), Audiometría tonal y timpanograma (TG), además de otoscopía para determinar la relación de la hipoacusia con dichos padecimientos.

CAPITULO III

HIPOTESIS

Hipótesis de trabajo:

Hipótesis alternativa

- Los pacientes con antecedente de leucemia aguda en la infancia tienen una incidencia mayor de hipoacusia que la población general

Hipótesis nula:

- Los pacientes con antecedente de leucemia aguda en la infancia no presentan una incidencia mayor de hipoacusia que la población general.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar la prevalencia de hipoacusia en una población de pacientes con antecedente de leucemia aguda diagnosticada durante la infancia que actualmente se encuentren en vigilancia.

Objetivos particulares:

- Analizar la complianza de la membrana timpánica en pacientes con antecedente de leucemia aguda
- Estudiar el reflejo estapedial de la población en cuestión
- Detectar patología en la membrana timpánica por medio de otoscopia
- Determinar la incidencia de tinitus

CAPITULO V

MATERIALES Y METODOS

Diseño del estudio: Observacional, transversal. Prospectivo, no ciego.

Tipo de estudio

- Encuesta o cohorte transversal

Población de estudio

Pacientes: 40

Número de sujetos a incluir y fundamento del cálculo: 40, por conveniencia

Características de la población: Pacientes de cualquier género y edad que tengan antecedente de leucemia aguda enviados de la consulta del servicio de Hematología que actualmente se encuentren en vigilancia, libres de cualquier tratamiento por Hematología al momento de la evaluación.

Criterios de inclusión: Pacientes masculinos y femeninos, de cualquier edad, que hayan sido diagnosticados con leucemia aguda antes de los 16 años, que actualmente se encuentren en vigilancia y libres de cualquier tratamiento hematológico.

Criterios de exclusión: Pacientes con síndromes genéticos asociados, estar bajo tratamiento hematológico, antecedente de cirugías de oído, padecimiento infeccioso ótico activo al momento de la revisión.

Criterios de eliminación: Inconformidad del paciente con el estudio, pacientes no cooperadores.

Descripción del diseño:

Estudio de cohorte transversal

Evento de interés y principales variables:

El evento de interés en el presente trabajo es diagnosticar la presencia de hipoacusia en pacientes con antecedente de leucemia aguda en la infancia. Se determinará la presencia de la misma con estudio audiológicos objetivos (otoemisiones, reflejo estapedial y timpanograma) y subjetivos (audiometría tonal). Se considerará el nivel normal de audición un umbral menor de 15 dB en frecuencias de 500 a 8,000 Hz.

Métodos de evaluación:

El paciente será informado verbalmente sobre el procedimiento en la consulta de otorrinolaringología, se pasará al sujeto a un consultorio en compañía de sus padres, tutores o acompañantes, según el caso, en donde se explicará a detalle el objetivo y motivo del estudio; a continuación, en caso de que el sujeto acceda, se realizará una exploración clínica (otoscopía) con otoscopio Welch-Allyn para comprobar permeabilidad del conducto y revisión de membrana timpánica, pruebas de Rinne y Weber con diapasones de 256 y 512 Hz (tonometría). Se interrogará al paciente sobre hipoacusia o tinnitus.

Posterior a la exploración el paciente pasará al área de estudio audiológicos en donde se realizará audiometría tonal que consiste en colocar al paciente en una cabina a prueba de sonido y emitir distintos sonidos con tonalidad y volumen específicos para valorar el umbral auditivo y calidad de audición con logaudiometría. El equipo que se utilizará será un Audiómetro Interacustics A/S, modelo AC40, DX 5610 Assens, SN 0908202, Type 1 Audiometer, Type A-E Speech Audiometer. El paciente estará dentro de una cabina sonoamortiguada Acoustic Systems, modelo RE-142, SN #21413A.

Las emisiones otoacústicas (equipo: Eclipse, V AUD615, SN 138943, 2004) consisten en colocar un audífono específico en el conducto auditivo externo del paciente para comprobar que la emisión esté presente. El Así mismo, el timpanograma y el reflejo estapedial se realizan de manera similar colocando un audífono y emitiendo presión de aire sutil para valorar movilidad de la membrana timpánica y respuesta del reflejo acústico. El equipo utilizado será un Timpanómetro Interacoustics A/S, DK-5610 Assens, Ref. AT 235 Type 2 Impedance audiometer, Type 4 Tone audiometer.

Reproducibilidad

Las pruebas audiométricas son realizadas con sistemas de alta calidad, mantenimiento y calibración continuas por lo que son reproducibles en cualquier centro audiológico que cuente con la infraestructura y el equipo necesario.

Validez interensayo: Se garantiza la validez con la metodología mencionada previamente.

Método nuevo o ya establecido

Ya establecido

Frecuencia de las valoraciones

Todos los estudios requeridos serán realizados en una misma visita y sólo se realizarán en una ocasión.

Evaluaciones cegadas o no cegadas

No cegadas

Lugar de reclutamiento:

Servicio de Hematología, posteriormente serán enviados al Servicio de Otorrinolaringología para su evaluación

Cálculo del tamaño de muestra

Se decidió realizar el cálculo por conveniencia para aprovechar la visita del paciente al servicio de Hematología para su seguimiento y realizar ese mismo día la evaluación para el protocolo, esto para evitar que el paciente tenga que realizar más traslados.

Análisis estadístico:

Se utilizará estadística descriptiva para las variables demográficas, haciendo uso de medias, medianas, rango y desviación estándar según corresponda para cada caso. Se determinará la prevalencia de hipoacusia en la población estudiada y se comparará con lo reportado en la literatura revisada.

CAPITULO VI

RESULTADOS

Se reclutaron un total de 31 pacientes, todos se encontraban asintomáticos al momento de la revisión. Se eliminó un paciente del estudio por presentar probable síndrome genético, no diagnosticado (talla baja) retrognatia, hipoacusia profunda). Fue enviado a genética para su valoración.

De los 30 pacientes se incluyeron de manera definitiva en el estudio (60 oídos), 18 (58.1%) eran femeninos y 12 (41.9%) masculinos. La mediana edad al momento de la evaluación fue de 11 (5-20) años. La mediana edad al diagnóstico del paciente hematológico fue de 4 (1-13) años. La media del tiempo entre el diagnóstico y la evaluación auditiva fue de 6.9 (de 1.8) años. En la tabla 1 se muestran los datos demográficos de la población estudiada.

TABLA DEMOGRAFICA	
Características	Pacientes (N= 30)
Edad (años)	11(5-20)
Género	
Masculino	13(43)
Femenino	17(56.7)
Edad Dx (años)	4(1.13)
Riesgo	
Habitual	21(67.7)
Alto	9(32.3)

Tabla 1. Información demográfica de 30 pacientes con antecedentes de LLA.

La distribución de la clasificación hematológica de riesgo alto o habitual fue de 9 (32.3%) y 21 (67.7%), respectivamente. De los parámetros hematológicos durante la enfermedad hematológica 5 (16.7%) pacientes presentaron hiperleucositos, 7 (23.3 %) pacientes presentaron infiltración/ recaída a SCN y todos los pacientes tuvieron trombocitopenia severa.

De la información obtenida durante el interrogatorio la exploración física se encontró solo 1 (3.3%) paciente refería presentar hipoacusia, 7 (23.3%) tinnitus y ningún paciente mencionó presentar otra sintomatología otológica (otología vértigo, otorrea, etc.) la otoscopia se encontró normal en todos los pacientes.

Ningún paciente presentó alteraciones en la acumetría.

	oído izquierdo	oído derecho
Timpanometría		
A	22 (73.3)	21 (70)
As	8 (26.7)	9(30)
Emisiones otoacusticas		
Pos	29(96.7)	29(96.7)
Neg	1(3.3)	1(3.3)
Reflejo estapedial		
Pos	29 (96.7)	29 (96.7)
Neg	1.(3.3)	1.(3.3)

Tabla 2. Resultados de estudios audiológicos subjetivos de la muestra global.

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

Existe poca información acerca de las secuelas auditivas en pacientes con antecedentes de LLA. Se realizó un reclutamiento de 30 pacientes el cual coincide con aproximadamente los diagnósticos de *novo* realizados en el Servicio de Hematología a lo largo de 1 año.

Además de realizar interrogatorio y exploración física, se utilizaron estudios tanto subjetivos como objetivos para evaluar la audición, a nuestro conocimiento no existe en la literatura actualmente un estudio que evalúe a dichos pacientes de esta manera.

Todos los pacientes de nuestra población presentaron trombocitopenia severa en algún punto de su enfermedad, de acuerdo con estudios realizados por Kyiochi et al, Schuknecht et al y Jai H. Choi y col., la hipoacusia en estos pacientes está asociada a hemorragia provocando hydrops por infiltración en alguna de las rampas vestibulares provocando alteración en el microambiente coclear y llevando daño del órgano de Corti. En nuestro estudio este factor de riesgo no se vio relacionado con hipoacusia (20-22).

El síndrome de hiperviscosidad relacionado con hiperleucocitosis fue mencionado por Sung Wong Chae et al, como una causa de trombosis de la microvasculatura coclear, provocando isquemia y daño celular, con una hipoacusia resultante (23), En nuestro estudio 5 (16.7%) pacientes tienen antecedente de hiperleucocitosis, coincidiendo con la incidencia descrita en la

literatura de 10 a 30%. Al compararlos con el grupo que no presentó dicha condición, no se encontró una relación de dicha condición con hipoacusia.

Sin embargo, Resende L. S. et al (24), mencionó este factor como una causa de hipoacusia transitoria que resuelve al momento de corregir la patología de base, por lo que sería conveniente evaluar a los pacientes durante el evento para estudiar la audición del paciente.

Los grupos de Infiltración/recaída a SNC y riesgo hematológico alto, tampoco presentaron diferencia audiológicas significativas. Paparella et al y Andreas E. et al, (7, 11) son autores que hablan de infiltración del ganglio espiral, cadena osicular y pares craneales VII y VIII por células leucémicas. Nuestra población no mostró datos clínicos o audiológicos de infiltración leucémica.

Un paciente (3.3%) presentó ausencia de reflejo estapedial aún con audición normal en los estudios audiométricos y exploración normal. Existen reportes en la literatura de que 5% de la población general puede tener ausencia de reflejo estapedial, probablemente de problemas de conducción nerviosa a nivel de las interneuronas (25).

En la timpanometría, 17 oídos (28%) presentaron curvas tipo As, esto sin comprometer la audición. No encontramos una causa específica para este fenómeno, sin embargo puede deberse a rigidez de la cadena osicular por antecedente de afección en la médula ósea de los huesecillos con células tumorales, provocando inflamación y depósito de calcio en la cápsula articular y ligamentos.

En nuestro estudio no encontramos pacientes con alteraciones auditivas como secuelas de antecedente de LLA, a diferencia de otros estudios no hubo relación entre los distintos factores de riesgo hematológico e hipoacusia. Sin embargo, los pacientes no fueron evaluados durante el período agudo de la enfermedad, por lo que sería conveniente considerar el estudio audiológico de dicho período.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

El presente trabajo es el primero que evalúa de manera clínica y paraclínica la audición en esta población y no encontramos alteraciones auditivas, tanto las pruebas subjetivas tuvieron resultados dentro del rango normal, excepto por la timpanometría, la cual presentó alteraciones que sugieren rigidez de la cadena osicular y/o membrana timpánica. El estudio auditivo en la fase aguda de la enfermedad no se realizó en esta investigación; evaluar la audición de los pacientes durante el período agudo (hiperleucocitosis, trombocitopenia grave, etc.) nos ayudaría a dilucidar si existe relación directa de estos factores con hipoacusia transitoria. Nuestro estudio no mostró ninguna relación entre la hipoacusia y el antecedente de neoplasia hematológica, sin embargo, es conveniente realizar la evaluación en una población mayor para confirmar dichos hallazgos, además de indagar a mayor profundidad la causa de la alteración en el timpanograma.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

1. Cuestionario y exploración realizada en el estudio.



Fecha: _____

"PROTOCOLO DE HIPOACUSIA DE NIÑOS EN VIGILANCIA CON ILA"

Nombre: _____

Edad: _____

Edad al diagnóstico: _____

Género: M F

Hipoacusia: SI No

Tinnitus: SI No

Otros: _____

E.F.

Otoscopia izq: _____

Otoscopia der: _____

Rinne der: + -

Rinne izq: + -

Weber: I D C

Otros: _____

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

Referencias

1. SEER Cancer Statistic Review, 1973-1999. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2000. p.467.
2. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995; 75:2186.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71.
4. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004; 104:2690.
5. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, et al. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE Working Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23:3742.
6. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:212.
7. Jai H. Choi, Jaya Nath, Anthony Chang. MRI Findings of Vestibulocochlear Hemorrhage in a Leukemic Patient With Sensorineural Hearing Loss. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2002 26(5):699–700.

8. E. Andreás, J-e. Kurtz, F. Maloisel. Otological manifestations of acute leukaemia: report of two cases and review of literature. Clin. Lab. Haem. 2001,23, 57±60
9. Sergio Santino Cervantes, David M. Barrs. Sudden Sensorineural Hearing Loss Associated With Intralabyrinthine Hemorrhage. Otology & Neurotology 2014 36:e134Ye135
- 10.L.S.R. Resende, A.L. Coradazzi, C. Rocha-Junior, et al. Sudden Bilateral Deafness from Hyperleukocytosis in Chronic Myeloid Leukemia. Acta Haematol 2000;104:46–49
- 11.Sung Won Chae, Jae Hoon Cho, Jang Hyuck Lee, et al. Sudden hearing loss in chronic myelogenous leukaemia implicating the hyperviscosity syndrome. The Journal of Laryngology & Otology April 2002; 116:291–293.
- 12.Izidore S Lossos, Shimon Berger, Moshe Gomori, Gil Leibovich, et al. Hearing loss and leukocytosis. Postgrad Med 1996; 72: 183-185.
- 13.Paparella MM, Berlinger NT, Oda M, et al. Otological manifestations of leukemia. Laryngoscope. 1973 Sep;83(9):1510-1526
- 14.Okura SI, Kaga K. Temporal bone pathology of leukemia and malignant lymphoma with middle ear effusion. Auris Nasus Larynx. 1994;21(1):1-7
- 15.Terao K, Cureoglu S, Schachern PA, et al. Pathologic correlations of otologic symptoms in acute lymphocytic leukemia. Am J Otolaryngol. 2011 Jan-Feb; 32(1):13-8.
- 16.Svendsen AL, Feychting M, Kjaerboe L, et al. Time trends in the incidence of acute lymphoblastic leukemia among children 1976-2002: a population-based Nordic study. J Pediatr 2007; 151:548.

17. Swensen AR, Ross JA, Severson RK, et al. The age peak in childhood acute lymphoblastic leukemia: exploring the potential relationship with socioeconomic status. *Cancer* 1997; 79:2045.
18. McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematol Oncol* 1997; 15:173.
19. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012; 119:34.
20. Arndt S, Laszig R, Aschendorff A, Hassepass F. Cochlear implant treatment of patients with single-sided deafness or asymmetric hearing loss. *HNO*. 2017 Feb 10.
21. Dillon MT¹, Buss E, Anderson ML, King ER, et al. Cochlear Implantation in Cases of Unilateral Hearing Loss: Initial Localization Abilities. *Ear Hear*. 2017 Apr 3.
22. Servais JJ, Hörmann K, Wallhäusser-Franke E. Unilateral Cochlear Implantation Reduces Tinnitus Loudness in Bimodal Hearing: A Prospective Study. *Front Neurol*. 2017 Mar 7; 8:60.
23. Thomas JP, Neumann K, Dazert S, Voelter C. Cochlear Implantation in Children with Congenital Single-Sided Deafness. *Otol Neurotol*. 2017 Apr; 38(4):496-503.